



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 40 16 994 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 40 16 994.4
㉑ Anmeldetag: 26. 5. 90
㉒ Offenlegungstag: 28. 11. 91

㉓ Int. Cl.⁵:
C 07 F 9/572
C 07 F 9/6558
C 07 F 9/576
C 07 D 207/16
C 07 D 211/60
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12
C 07 D 409/12
A 61 K 37/02
A 61 K 31/66
C 07 K 5/02
// (C07D 227/04,
227:06,339:06,339:08,
249:02,247:00)

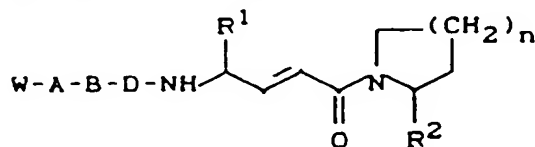
DE 40 16 994 A 1

㉔ Anmelder:
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

㉕ Erfinder:
Häbich, Dieter, Dr.; Henning, Rolf, Dr.; Hansen,
Jutta, Dr., 5600 Wuppertal, DE; Paessens, Arnold,
Dr., 5657 Haan, DE

㉖ Neue Anhydro-Statin-Phosphonopyrrolidine und -piperidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel gegen Retroviren

㉗ Die Erfindung betrifft neue Anhydro-Statin-Phosphonopyrrolidine und -piperidine,



Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Mittel in der Human- und Tiermedizin.

Es wurde schon versucht Pseudopeptide, die teilweise auch renininhibitorisch wirksam sind, bei der Bekämpfung von AIDS einzusetzen [vgl. GB A2203740; EP 337714; EP 342541; EP 346847 und EP 352000].

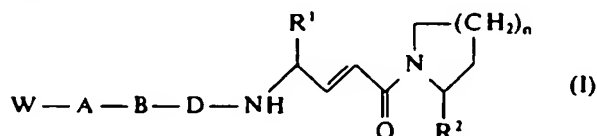
DE 40 16 994 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Anhydro-Statin-Phosphonopyrrolidine und -piperidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Mittel in der Human- und Tiermedizin.

Es wurde schon versucht, Pseudopeptide, die teilweise auch renininhibitorisch wirksam sind, bei der Bekämpfung von AIDS einzusetzen [vgl. GB A 12 03 740; EP 3 37 714; EP 3 42 541; EP 3 46 847 und EP 3 52 000].

Die vorliegende Erfindung betrifft neue pyrrolidin- und piperidin-substituierte Pseudopeptide der allgemeinen Formel (I)



in welcher

W — für Wasserstoff oder für eine typische Aminoschutzgruppe steht, oder
— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder
— für eine Gruppe der Formel $\text{R}^3 - \text{CO} -$, $\text{R}^5 \text{R}^4 \text{N} - \text{CO} -$ oder $\text{R}^6 - \text{SO}_2 -$ steht,

worin

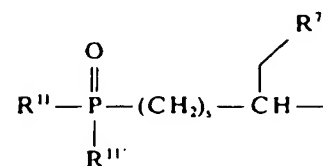
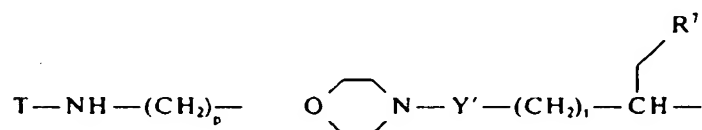
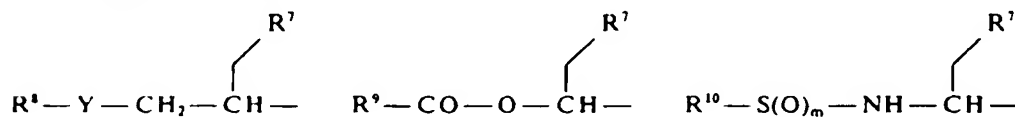
R^3 — Wasserstoff, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Pyridyl substituiert sind, oder

— Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

— Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

— Indolyl, Pyridyl, Morpholino oder Piperazinyl bedeutet, oder

— einen Rest der Formel



oder $(\text{R}^7 \text{CH}_2)_2 - \text{CH} -$ bedeutet,

worin

R^7 — Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

R^8 , R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 17 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl- oder Naphthyl substituiert ist, oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, welches seinerseits durch Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

m — ein Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

T — Morpholino oder Cyclohexyl bedeutet,

p — eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

Y und Y' gleich oder verschieden sind und die CO- oder SO_2 -Gruppe bedeuten,

t — ein Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{11} und $\text{R}^{11'}$ gleich oder verschieden sind und Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

s — ein Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und

— Wasserstoff oder

— Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Halogen substituiert ist, oder

— Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

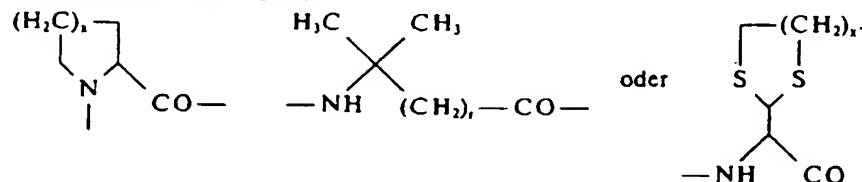
— geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Pyridyl substituiert ist,

R⁶ — geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

A, B und D gleich oder verschieden sind und

— für eine direkte Bindung oder

— für einen Rest der Formel



stehen,

worin

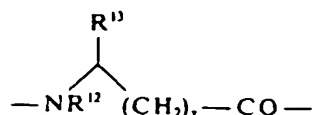
x und x' gleich oder verschieden sind und die Zahl 1 oder 2 bedeuten

und

r — die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

oder

— für eine Gruppe der Formel



stehen,

worin

z — die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R¹² Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹³ Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Wasserstoff bedeutet, oder

— geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel —NR¹⁴R¹⁵ oder R¹⁶—OC— substituiert ist,

worin

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten

und

R¹⁶ Hydroxy, Benzyloxy, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder die oben aufgeführte Gruppe —NR¹⁴R¹⁵ bedeutet,

oder das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen, Nitro, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch die Gruppe —NR¹⁴R¹⁵ substituiert ist,

worin

R¹⁴ und R¹⁵ die oben angegebenen Bedeutung haben,

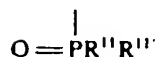
oder das gegebenenfalls durch einen 5- oder 6-gliedrigen stickstoffhaltigen Heterocyclus oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden —NH-Funktionen gegebenenfalls durch Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,

R¹ — für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht,

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Halogen, Nitro, Hydroxy, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

n — für die Zahl 1 oder 2 steht,

R² — für einen Rest der Formel



—CO—R¹⁷ oder —CO—NR⁴R⁵ steht,

worin

R⁴, R⁵, R¹¹ und R^{11'} die oben angegebene Bedeutung haben,

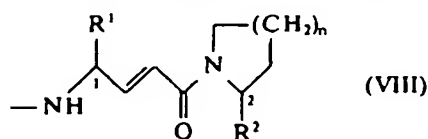
R¹⁷ — geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist

und deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), haben mehrere asymmetrische Kohlen-

stoffatome. Sie können unabhängig voneinander in der D- oder der L-Form vorliegen. Die Erfindung umfaßt die optischen Antipoden ebenso wie die Isomerengemische oder Racemate. Bevorzugt liegen die Gruppen A, B und D unabhängig voneinander in der optisch reinen, bevorzugt in der L-Form vor.

Der Rest der allgemeinen Formel (VIII)



besitzt 2 asymmetrische Kohlenstoffatome (1, 2), die unabhängig voneinander in der R- oder S-Konfiguration vorliegen können.

Die Geometrie der Doppelbindung kann sowohl trans (E) als auch cis (Z) sein.

Aminoschutzgruppen im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, 1,1-Dimethyloxycarbonyl, Adamantylcarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert-butoxycarbonyl, Menthyloxycarbonyl, Phenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Form ihrer Salze vorliegen. Dies können Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen sein.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

W — für Wasserstoff, tert. Butyloxycarbonyl (BOC), 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc) oder Benzyloxycarbonyl (Z) steht, oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, oder

— für eine Gruppe der Formel $\text{R}^3\text{—CO—}$ oder $\text{R}^5\text{R}^4\text{N—CO—}$ steht,

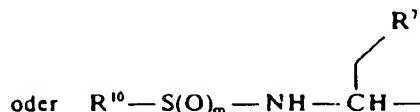
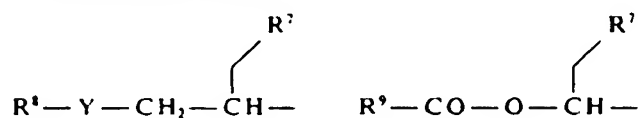
worin

R^3 — Wasserstoff, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 16 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl substituiert sind, oder

— Phenyl oder Naphthyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

— Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Indolyl, Pyridyl, Morpholino oder Piperazinyl bedeutet, oder

— einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

Y — die CO- oder SO₂-Gruppe bedeutet,

R^7 — Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

R^8 , R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen, Toly, Phenyl oder Naphthyl bedeuten,

m — eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und

— Wasserstoff oder

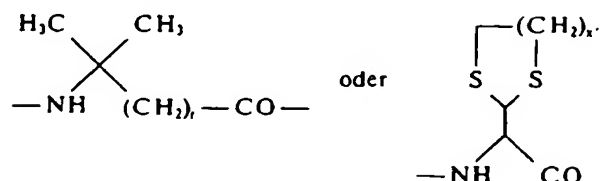
— Phenyl oder Naphthyl bedeuten, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor oder Chlor substituiert ist,

— Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder

— geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 16 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Pyridyl substituiert ist,

A, B und D gleich oder verschieden sind und

- für eine direkte Bindung oder
- für Prolin stehen, oder
- für einen Rest der Formel



stehen,

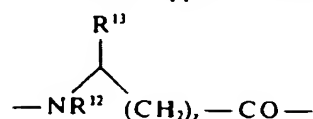
worin

r die Zahl 0 oder 1 bedeutet

und

x' die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

- für eine Gruppe der Formel



stehen,

worin

z — die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R¹² — Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹³ — Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet,

— oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder H₂N—CO— substituiert sein kann,

oder durch Cyclohexyl, Naphthyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Hydroxy, Nitro oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

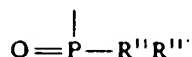
oder durch Indolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Triazolyl oder Pyrazolyl substituiert ist, wobei die entsprechenden —NH-Funktionen gegebenenfalls durch Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,

R¹ — für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Hydroxy oder Amino substituiert ist,

n — für die Zahl 1 oder 2 steht,

R² — für einen Rest der Formel



—CO—R¹⁷ oder —CO—NR⁴R⁵ steht,

worin

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung haben,

R¹¹ und R^{11'} gleich oder verschieden sind und Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R¹⁷ — geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist

und deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

W — für Wasserstoff, tert. Butyloxycarbonyl (BOC) oder Benzyloxycarbonyl (Z) steht, oder

— für Allyl oder Benzyl steht,

— für eine Gruppe der Formel R³—CO— oder R⁵R⁴N—CO— steht,

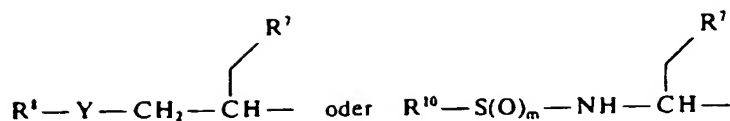
worin

R³ — Wasserstoff, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl substituiert sind, oder

— Phenyl oder Naphthyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 1 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

— Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Indolyl, Pyridyl, Morpholino oder Piperazinyl bedeutet, oder

— einen Rest der Formel



bedeutet,
worin

Y — die CO- oder SO₂-Gruppe bedeutet,

R⁷ — Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, Toly, Phenyl oder Naphthyl bedeuten,

m — eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und

— Wasserstoff oder

— Phenyl oder Naphthyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Methyl, Fluor oder Chlor substituiert ist,

— Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder

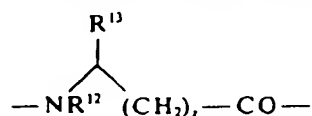
— geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Pyridyl substituiert ist,

A, B und D gleich oder verschieden sind und

— für eine direkte Bindung stehen, oder

— für Prolin stehen, oder

— für eine Gruppe der Formel



stehen,

worin

z — die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R¹² — Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

R¹³ — Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet,

— oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder H₂N—CO— substituiert ist,

oder durch Cyclohexyl, Naphthyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder

durch Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl oder Pyrazolyl substituiert ist, wobei die NH-Funktion gegebenenfalls durch Methyl, Benzyloxymethylen oder t-Butyloxycarbonyl (Boc) geschützt sind,

R¹ — für Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

n — für die Zahl 1 oder 2 steht,

R² — für einen Rest der Formel



—CO—R¹⁷ oder —CO—NR⁴R⁵ steht,

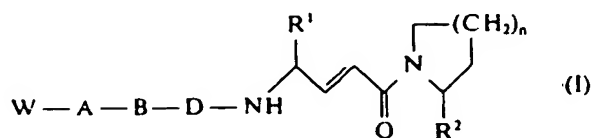
worin

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung haben,

R¹¹ und R^{11'} gleich oder verschieden sind und Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R¹⁷ — geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist und deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

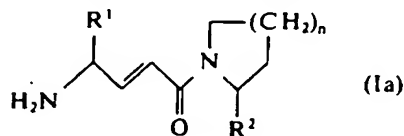


in welcher

W, A, B, D, R¹, R² und n die oben angegebene Bedeutung haben,

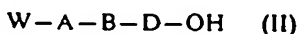
gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

R^1 , R^2 und n die oben angegebene Bedeutung haben,
über die entsprechenden Salze, vorzugsweise über die Trifluoracetate,
entweder mit Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

W , A , B und D die oben angegebene Bedeutung haben,
unter Aktivierung der Carbonsäure,
oder mit Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) oder (IV)



in welcher

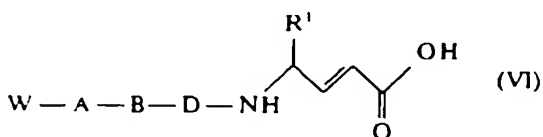
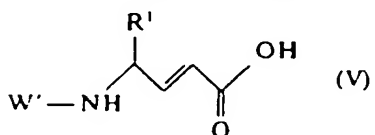
W die oben angegebene Bedeutung hat
 X für Halogen, vorzugsweise für Chlor steht,
und

W'' für die Gruppe CF_3CO oder CH_3CO steht,

nach den in der Peptidchemie üblichen Bedingungen, in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Hilfsstoffes kondensiert,

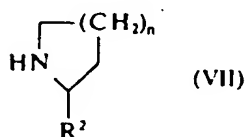
oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formeln (V) oder (VI)



in welcher

R^1 , W , A , B und D die oben angegebene Bedeutung haben
und
 W' für eine Aminoschutzgruppe, vorzugsweise für BOC steht,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

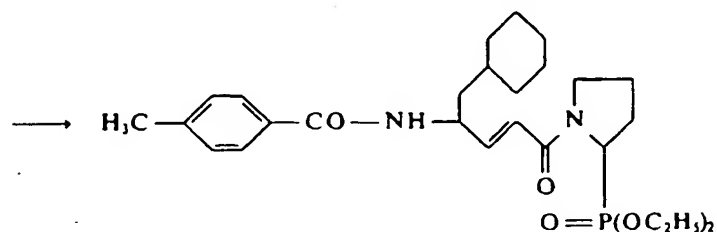
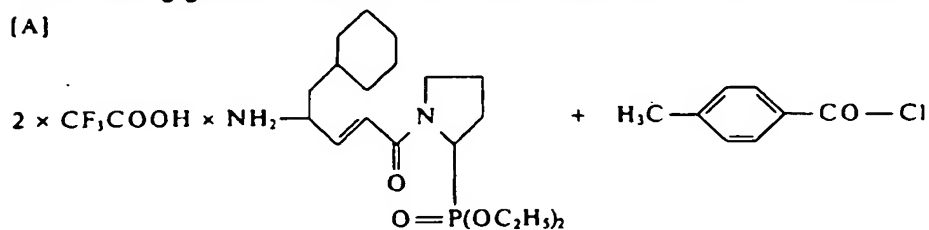


in welcher

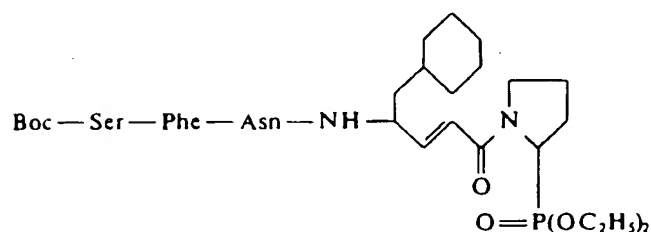
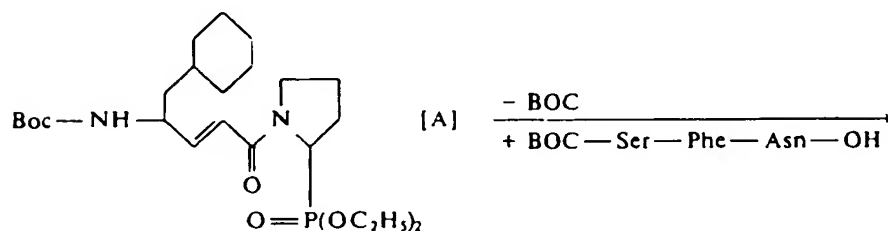
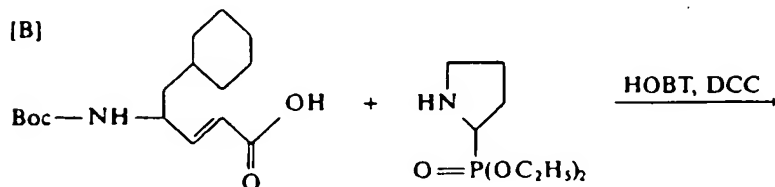
R^2 und n die oben angegebene Bedeutung haben, unter Aktivierung der Carbonsäuren, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und eines Hilfsstoffes kondensiert und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (V) die Schutzgruppe W' anschließend nach üblicher Methode abspaltet und gegebenenfalls mit den Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III) oder (IV) nach der unter Verfahren [A] beschriebenen Methode weiter umsetzt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

[A]



[B]



Als Lösemittel eignen sich für alle Verfahrensschritte die üblichen inerten Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt organische Lösemittel wie Ether z. B. Diethylether, Glykolmono- oder -dimethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenwasserstoff, oder Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Essigester, Pyridin, Triethylamin oder Picoline. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan, Chloroform, Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran.

Als Hilfsstoffe für die jeweiligen Peptidkupplungen werden bevorzugt Kondensationsmittel eingesetzt, die auch Basen sein können, insbesondere wenn die Carboxylgruppe als Anhydrid aktiviert vorliegt. Bevorzugt werden hier die üblichen Kondensationsmittel wie Carbodiimide z. B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, N-Cyclohexyl-N'-(2-morpholinoethyl)-carbodiimid-metho-p-toluolsulfonat, oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Benzotriazolyl-oxo-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat oder 1-Hydroxybenzotriazol.

Außerdem können beispielsweise Alkalicarbonate z. B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z. B. Triethylamin, N-Ethylmorpholin, N-Methylpiperidin oder

N-Methylmorpholin eingesetzt werden. Bevorzugt ist N-Methylmorpholin.

Die Hilfsstoffe und Basen werden in einer Menge von 1,0 Mol bis 3,0 Mol, bevorzugt 1,0 bis 1,2 Mol, bezogen auf jeweils 1 Mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (V) oder (VI) eingesetzt.

Die Peptidkupplungen werden in einem Temperaturbereich von 0°C bis 100°C, vorzugsweise bei 0°C bis 30°C und bei Normaldruck durchgeführt.

Die Reaktionen können sowohl bei Normaldruck als auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck (beispielsweise 0,5 bis 5 bar), vorzugsweise bei Normaldruck durchgeführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) sind ebenfalls neu und können nach dem oben aufgeführten Verfahren[B] hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III) und (IV) sind bekannt oder können nach üblicher Methode hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V) und (VI) sind teilweise bekannt oder neu und können im letzteren Fall ausgehend von den entsprechenden Estern durch Verseifung nach üblicher Methode hergestellt werden [vgl. US 47 25 584; EP 2 09 897; EP 1 63 237; J. Med. Chem. 31, 1377 (1988), 29, 104 (1968); THL, 43, 4297 (1987)].

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind ebenfalls bekannt [n = 1 vgl. US 41 86 268; Y. Nomura et al., Chem. Lett., 693 (1977); n = 2 vgl. V. A. Solodenko et al., Zh. Obshch. Khim. 57, 2392 (1987)].

Es wurde überraschend gefunden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eine außerordentlich starke Wirkung gegen Retroviren besitzen. Dies wird mit einem HIV-spezifischen Protease-Enzymtest belegt.

Die Ergebnisse der unten aufgeführten Beispiele wurden nach dem in den folgenden Literaturangaben [vgl. Hansen, J., Billich, S., Schulze, T., Sukrow, S. and Mölling, K. (1988), EMBO Journal, Vol. 7, No. 6, pp. 1785—1791] beschriebenen HIV-Testsystem ermittelt: Gereinigte HIV-Protease wurde mit synthetischem Peptid, das eine Schnittstelle im Gag-Precursor-Protein imitiert und eine in vivo-Spaltstelle der HIV-Protease darstellt, inkubiert. Die entstandenen Spaltprodukte des synthetischen Peptids wurden über Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography (RP-HPLC) analysiert. Die angegebenen IC₅₀-Werte beziehen sich auf die Substanzkonzentration, die unter den oben aufgeführten Testbedingungen eine 50%ige Hemmung der Protease-Aktivität bewirkt.

Tabelle I

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ (RP-HPLC)(M)
3	< 10 ⁻⁵
7	< 10 ⁻⁵
27	< 10 ⁻⁵
33	10 ⁻⁸
60	< 10 ⁻⁵
62	< 10 ⁻⁵

Außerdem zeigten die erfindungsgemäßen Verbindungen Wirkung in der infizierten Zellkultur. Dies konnte am Beispiel des Visnavirus und des HIV-Virus [vgl. Kühnel, H. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 86, p. 2382 (1989); Popovic, M. et al., Science 224, p. 497 (1984)] gezeigt werden.

Das Visna-Virus und das HIV-Virus (Virus der humanen Immundefizienz) gehören beide zu der Retrovirus-Subfamilie der Lentiviren. Beide Viren weisen eine ähnliche Genomorganisation und ein gegenüber den anderen Retroviren komplexes Transkriptionsmuster auf.

Bekannte Inhibitoren des HIV hemmen auch das Visna-Virus in vitro in vergleichbaren Konzentrationen, d. h., dieses Modell eignet sich für die Prüfung und Auffindung von Hemmstoffen des HIV.

In Zellkulturen, die mit Visna-Virus infiziert sind, treten 5 bis 10 Tage nach der Infektion ausgeprägte virusinduzierte, zytopathische Effekte auf. Durch Behandlung der infizierten Zellkulturen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen konnte das Auftreten dieser zytopathischen Effekte verhindert werden.

Der Visna-Virus-Test wurde nach der Methode von O. Narayan et al., Journal of Infectious Diseases 135, 5, 1977, 800—806 durchgeführt. Dazu wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen im Kulturmedium in nicht zytotoxischen Konzentrationen in 96er Microtiterplatten verdünnt. Anschließend wurden Fibroblastenzellen vom Schaf (5 × 10⁴ Zellen pro Napf) in Produktionsmedium zu jedem Näpfchen zugeführt. Jedes Näpfchen erhielt dann 50 µl einer Visna-Viruslösung mit einer Titer von ca. 2,5 × 10⁴ TCID₅₀ (TCID = tissue culture infections dosis). Diese Virusdosis entspricht einer MOI (Multiplizität der Infektion) von ca. 0,05.

Unter diesen Infektionsbedingungen resultierte zwischen Tag 5 und Tag 10 in einer Infektionskontrolle ohne Substanz ein virusinduzierter, zytopathischer Effekt. Die infizierten und behandelten Zellen und die Kontrollzellen wurden 7 Tage bei 37°C 5% CO₂ inkubiert.

Bei Auftreten des virusinduzierten zytopathogenen Effektes mit der unbehandelten Viruskontrolle wurden die Kulturen mit Formalin fixiert und anschließend mit einer Giemsa-Lösung gefärbt. Die inhibitorische Konzentration (IC₅₀) wurde mikroskopisch als die Konzentration ermittelt, bei der der zytopathische Effekt um 50% gehemmt wurde: im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle, die 100% Zellzerstörung aufwies.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen mit Visna-Virus infizierten Zellen vor der virusinduzierten Zellzerstörung schützen.

Tabelle II

	Beispiel-Nr.	IC ₅₀ (µM)
5	46 (unpolares Isomer)	4,1
	46 (polares Isomer)	6,1
	61	5,2
	62	48,9
10	63	16
	64	16

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind geeignet als Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, hervorgerufen durch Retroviren, in der Human- und Tiermedizin.

15 Als Indikationsgebiete in der Humanmedizin können beispielsweise genannt werden:

1. Die Behandlung oder Prophylaxe von menschlichen Retrovirusinfektionen.
2. Für die Behandlung oder Prophylaxe von HIV I (Virus der humanen Immundefizienz; früher HTLV II/LAV genannt) und HIV II verursachten Erkrankungen (AIDS) und den damit assoziierten Stadien wie
- 20 ARC (AIDS related complex) und LAS (Lymphadenopathie-Syndrom) sowie der durch dieses Virus verursachten Immunschwäche und Enzephalopathie.
3. Für die Behandlung oder die Prophylaxe einer HTLV I- oder HTLV II-Infektion.
4. Für die Behandlung oder die Prophylaxe des AIDS-carrier Zustandes (AIDS-Überträger-Zustand).

25 Als Indikationen in der Tiermedizin können beispielsweise angeführt werden:
Infektionen mit

- a) Maedivisna (bei Schafen und Ziegen)
- b) progressivem Pneumonievirus (PPV) (bei Schafen und Ziegen)
- 30 c) caprine arthritis encephalitis Virus (bei Schafen und Ziegen)
- d) Zwoegerzielte Virus (bei Schafen)
- e) infektiösem Virus der Anämie (des Pferdes)
- f) Infektionen verursacht durch das Katzenleukämievirus
- g) Infektionen verursacht durch das Virus der Katzen-Immundefizienz.

35 Bevorzugt werden aus dem Indikationsgebiet in der Humanmedizin die oben aufgeführten Punkte 2, 3 und 4.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) enthalten oder die aus einem oder mehreren Wirkstoffen der Formel (I) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

40 Die Wirkstoffe der Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

45 Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

Anhang zum experimentellen Teil

I. Liste der verwendeten Laufmittelgemische zur Chromatographie

- I Dichlormethan : Methanol
- II Toluol : Ethylacetat
- III Acetonitril : Wasser
- IV Dichlormethan : Methanol : Ammoniak 9 : 1 : 0,1

II. Aminosäuren

Im allgemeinen erfolgt die Bezeichnung der Konfiguration durch das Vorausstellen eines L bzw. D vor der

DE 40 16 994 A1

Aminosäureabkürzung, im Fall des Racemats durch ein D,L- wobei zur Vereinfachung bei L-Aminosäuren die Konfigurationsbezeichnung unterbleiben kann und dann nur im Fall der D-Form bzw. des D,L-Gemisches explizierte Bezeichnung erfolgt.

Ala	L-Alanin	5
Arg	L-Arginin	
Asn	L-Asparagin	
Asp	L-Asparaginsäure	
Cys	L-Cystein	
Gln	L-Glutamin	10
Glu	L-Glutaminsäure	
Gly	L-Glycin	
His	L-Histidin	
Ile	L-Isoleucin	
Leu	L-Leucin	15
Lys	L-Lysin	
Met	L-Methionin	
Pro	L-Prolin	
Phe	L-Phenylalanin	
Ser	L-Serin	20
Thr	L-Threonin	
Trp	L-Tryptophan	
Tyr	L-Tyrosin	
Val	L-Valin	

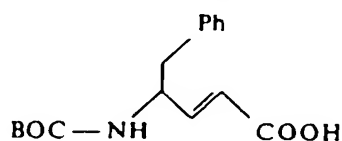
III. Abkürzungen

BOC	tert. Butoxycarbonyl	
CMCT	1-Cyclohexyl-3-(2-morpholino-ethyl)-carbodiimid-metho-p-toluolsulfonat	
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	30
DMF	Dimethylformamid	
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol	
Mir	Miristoyl	
Ph	Phenyl	
THF	Tetrahydrofuran	35

Ausgangsverbindungen

Beispiel I

(4S)-4-[(tert. Butoxycarbonyl)amino]-5-phenyl-2-pentensäure



9,26 g (30,3 mmol) (4S)-4-[(tert. Butoxycarbonyl)amino]-5-phenyl-2-pentensäuremethylester [vgl. D. H. R. Barton et al., Tetrahedron 43, 4297, (1987); S. A. Thompson et al., J. Med. Chem. 29, 104 (1986)] und 2,54 g (60,6 mmol) Lithiumhydroxid-hydrat wurden in einem Gemisch aus 16 ml Tetrahydrofuran und 7 ml Wasser 15 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Danach rührte man in einem Gemisch aus 200 ml Ethylacetat und 200 ml Wasser ein. Die Wasserphase (ca. pH 10) wurde abgetrennt, mit 100 g Eis und 200 ml Ethylacetat versetzt und mit 1 N Salzsäure extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösemittels und Verreiben des Rückstands mit wenig Diethylether erhielt man 7,07 g (80% der Theorie) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

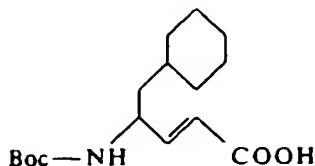
Schmp.: 160°C

$R_f = 0,59$ (Acetonitril : Wasser = 9 : 1)

MS (FAB): $m/z = 292 (M + H)^+$, $314 (M + Na)^+$, $335 (M + 2Na - H)^+$

Beispiel II

(4S)-4-[(tert. Butoxycarbonyl)amino]-5-cyclohexyl-2-pentensäure



Wie für Beispiel I beschrieben erhielt man aus 159 g (511 mmol) (4S)-4[(tert. Butoxycarbonyl)-amino]-5-cyclohexyl-2-pentensäuremethylester (J. R. Luly et al., US 47 25 584) 123 g (81% der Theorie) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

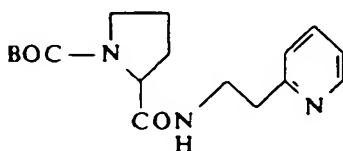
Schmp.: 140°C

$R_f = 0,34$ (Dichlormethan : Methanol = 95 : 5)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 298$ ($M + H$)⁺, 315 ($M + \text{NH}_4$)⁺

Beispiel III

N-(tert. Butoxycarbonyl)-N-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-L-prolinamid



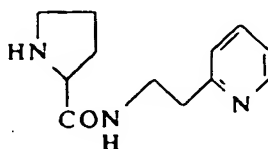
Eine gerührte Lösung von 15,06 g (70,0 mmol) BOC-L-prolin in 100 ml Dichlormethan wurde bei 0°C mit 9,2 ml (77,0 mmol) 2-(2-Aminoethyl)-pyridin, 13,4 g (87,5 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) und 16,61 g (80,5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) versetzt. Es wurde 15 h bei Raumtemperatur nachgerührt, der ausgefallene Harnstoff wurde durch Filtration abgetrennt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 200 ml Ethylacetat gelöst, mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel (Dichlormethan : Methanol = 10 : 1) erhielt man 20,6 g (92% der Theorie) der Titelverbindung.

$R_f = 0,50$ (Dichlormethan : Methanol = 10 : 1)

MS (EI, 70 eV): $m/z = 319$ (M)⁺

Beispiel IV

N-[2-(2-Pyridinylethyl)]-L-prolinamid

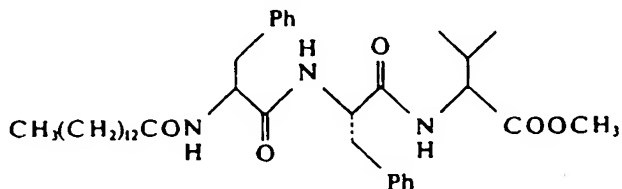


Eine Lösung von 20,6 g (65 mmol) der Verbindung aus Beispiel III in 150 ml einer 4 N Lösung gasförmigen Chlorwasserstoffs in Dioxan wurde in Gegenwart von 30 ml wasserfreiem Methanol 8 h bei 0°C gerührt. Danach wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in 10%iger wäßriger Natriumcarbonat-Lösung (pH 10) gelöst. Diese Lösung wurde bis zur Trockene eingeeengt und der Rückstand wurde mit warmem Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösemittels im Vakuum erhielt man 12,4 g (87% der Theorie) der Titelverbindung.

$R_f = 0,34$ (Dichlormethan : Methanol : Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)

Beispiel V

Mir-Phe-Phe-Val-OCH₃



Eine gerührte, auf 0°C gekühlte Lösung von 3,94 g (10,5 mmol) N-Miristoyl-L-phenylalanin [vgl. US 43 96 543; GB 21 20 257; A. V. Prabhudesai et al., Chem. Phys. Lipids 22, 71 (1978)] und 1,49 g (11,0 mmol) HOBT in 30 ml

wasserfreiem Dimethylformamid wurde mit 2,17 g (10,5 mmol) DCC versetzt und 2 h bei 0°C gerührt. Zu diesem Gemisch tropfte man eine Lösung von 3,14 g (10,0 mmol) HCl-Phe-Val-OCH₃ und 3,30 ml (30,0 mmol) N-Methylmorpholin in 15 ml Dimethylformamid und rührt im auftauenden Eisbad 15 h nach. Der entstandene Niederschlag wurde durch Filtration abgetrennt und mit 50 ml Toluol gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt mit 50 ml Toluol versetzt und erneut eingeeengt. Der Rückstand wurde in 200 ml Ethylacetat gelöst, wenig unlösliches Material wurde durch Filtration abgetrennt, die organische Phase wurde mit 100 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösemittels im Vakuum und Chromatographie des Rückstandes an 350 g Kieselgel (Toluol : Ethylacetat 1 : 1) erhielt man 1,9 g (30% der Theorie) der Titelverbindung als farbloses Pulver.

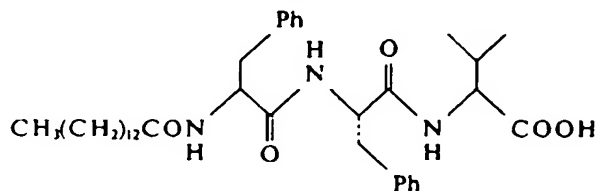
Schmp.: 140°C

R_f = 0,42 (Toluol : Ethylacetat 1 : 1)

MS (FAB) m/z = 636 (M + H)⁺, 658 (M + Na)⁺

Beispiel VI

Mir-Phe-Phe-Val-OH



Eine Lösung von 1,27 g (20 mmol) der Verbindung aus Beispiel V in 15 ml Tetrahydrofuran wurde mit einer Lösung von 170 mg (4,0 mmol) Lithiumhydroxidhydrat in 4 ml Wasser versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach goß man das Reaktionsgemisch in ein Gemisch aus 50 ml Wasser, 10 g Eis und 50 ml Ethylacetat und stellte durch Zugabe von 1 N Salzsäure pH 3 ein. Die organische Phase wurde abgetrennt, die Wasserphase mit 50 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösemittels im Vakuum und Behandeln des Rückstands mit 5 ml Ether und 30 ml n-Pentan erhielt man 1,03 g (83% der Theorie) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 173°C

HPLC-Reinheit: > 96%

R_f = 0,41 (Acetonitril : Wasser = 9 : 1)

MS (FAB): m/z 622 (M + H)⁺, 644 (M + Na)⁺

Beispiel VII

Mir-Val-Phe-Val-OCH₃

Wie für Beispiel V beschrieben erhielt man aus 3,44 g (10,5 mmol) N-Miristoyl-L-valin [vgl. V. Iyer et al., J. Indian Chem. Soc. 59, 856 (1982); DE 22 34 399; Fr 21 92 795] und 3,14 g (10,0 mmol) HCl x Phe-Val-OCH₃ 1,70 g (29% der Theorie) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 170°C

R_f = 0,36 (Toluol : Ethylacetat 1 : 1)

MS (FAB): m/z = 588 (M + H)⁺, 600 (M + Na)⁺

Beispiel VIII

Mir-Val-Phe-Val-OH

Wie für Beispiel VI beschrieben erhielt man aus 1,06 g (1,8 mmol) Mir-Val-Phe-Val-OCH₃ 780 mg (79% der Theorie) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 233°C

HPLC-Reinheit: > 94%

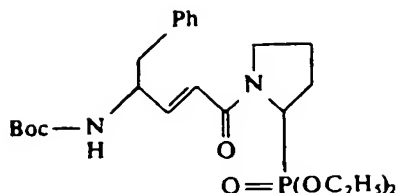
R_f = 0,36 (Acetonitril : Wasser 9 : 1)

MG (FAB): m/z = 580 (M + Li)⁺, 596 (M + Na)⁺

Herstellungsbeispiele (allgemeine Formel I)

Beispiel 1

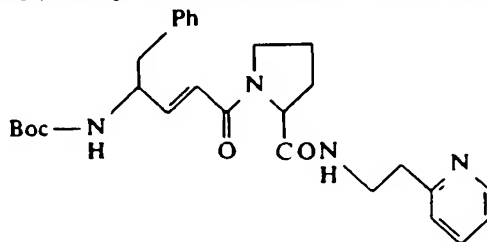
1-[(4s)-4-[(tert. Butoxycarbonyl)amino]-5-phenyl-2-pentenoyl]-(2R,S)-2-[(pyrrolidiny)]-phosphonsäurediethylester



Eine Lösung von 6,18 g (21,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel I in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurde bei 0°C mit 3,15 g (23,32 mmol) HOBT und 4,59 g (22,3 mmol) DCC versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt und man rührte 1 h bei Raumtemperatur nach. Danach wurde erneut auf 0°C gekühlt und man tropfte eine Lösung von 4,83 g (23,32 mmol) 2(R,S)-2-(Pyrrolidinyl)-phosphonsäurediethylester [vgl. E. W. Petrillo et al., Tetrahedron Lett. 51, 4929 (1979); US 41 86 268] in 50 ml Dimethylformamid und 5,1 ml (46,64 mmol) N-Methylmorpholin zu. Das Kühlbad wurde entfernt und man rührte 2 h bei Raumtemperatur. Der entstandene Niederschlag wurde durch Filtration abgetrennt, das Filtrat wurde mit 50 ml Toluol versetzt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 100 ml Ethylacetat gelöst, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösemittels im Vakuum und Chromatographie des Rohproduktes an 600 g Kieselgel (Dichlormethan : Methanol = 95,5) erhielt man 8,10 g (80% der Theorie) der Titelverbindung als viskoses Öl.
 $R_f = 0,29$ (Dichlormethan : Methanol 95 : 5)
 MS (FAB) $m/z = 481$ (M + H)⁺, 503 (M + Na)⁺

Beispiel 2

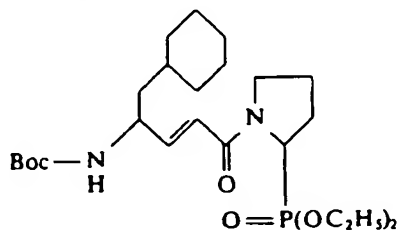
1-[(4S)-4-[(tert. Butoxycarbonyl)amino]-5-phenyl-2-pentenoyl]-N-[2-(2-pyridinylether)]-L-prolinamid



Zu einer auf 0°C gekühlten, gerührten Lösung von 5,01 g (17,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel I, 3,42 g (15,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV und 2,99 g (19,5 mmol) HOBT in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden innerhalb von 15 min portionsweise 3,86 g (18,7 mmol) DCC gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h im auftauenden Eisbad gerührt, dann wurde der entstandene Niederschlag durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wurde je zweimal mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösemittels im Vakuum und Chromatographie des Rohproduktes an 500 g Kieselgel (Dichlormethan : Methanol : Ammoniak = 9 : 1 : 0,1) erhielt man 5,78 g (75% der Theorie) der Titelverbindung als Hartschaum.
 $R_f = 0,47$ (Dichlormethan : Methanol : Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)
 MS (EI, 70eV) $m/z = 492$ (M)⁺

Beispiel 3

1-[(4S)-4-[(tert. Butoxycarbonyl)amino]-5-cyclohexyl-2-pentenoyl]-(2R,S)-2-(pyrrolidinyl)-phosphonsäurediethylester



Eine Lösung von 180 g (0,61 mmol) der Verbindung aus Beispiel II in 900 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurde bei 0°C mit 90 g (0,66 mol) HOBT und nach dessen Auflösung mit 269 g (0,64 mol) 1-Cyclohexyl-3-(2-morpholinoethyl)-carbodiimid-metho-p-toluolsulfonat (CMCT) versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt und man rührte 2 h bei Raumtemperatur nach. Danach wurde erneut auf 0°C gekühlt und man tropfte eine Lösung von 138 g (0,66 mol) 2(R,S)-2-(Pyrrolidinyl)-phosphonsäurediethylester in 300 ml Dimethylformamid und 161 ml

(2,23 mol) N-Methylmorpholin zu. Das Kühlbad wurde entfernt und man rührte 15 h bei Raumtemperatur. Danach wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt und der Rückstand zwischen 1 l Wasser und 1 l Ethylacetat verteilt. Die Wasserphase wurde mit 500 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 500 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösemittels im Vakuum und Chromatographie des Rohprodukts an 8 kg Kieselgel (Dichlormethan : Methanol 94 : 6) erhielt man 236 g (80% der Theorie) der Titelverbindung als viskoses Öl.

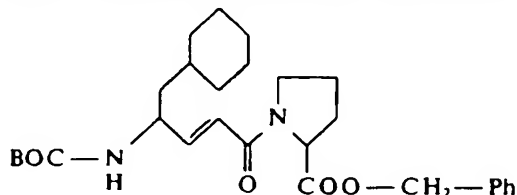
$R_f = 0,24$ (Dichlormethan : Methanol 95 : 5)

MS (FAB): $m/z = 487$ ($M + H$)⁺, 509 ($M + Na$)⁺

Diastereomerenverhältnis: 1 : 1,16 (HPLC)

Beispiel 4

1-[(4S)-4-[(tert. Butoxycarbonyl)amino]-5-cyclohexyl-2-pentenoyl]-L-prolin-benzylester



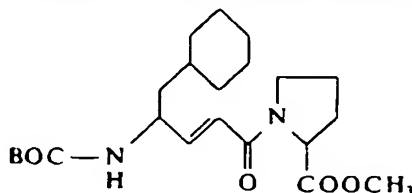
Wie für Beispiel 3 beschrieben erhält man aus 1,00 g (3,37 mmol) der Verbindung aus Beispiel II und 0,82 g (3,37 mmol) L-Prolinbenzylester Hydrochlorid nach Chromatographie des Rohprodukts an 94 g Kieselgel (Toluol : Ethylacetat = 15 : 85) 1,10 g (67% der Theorie) der Titelverbindung als Öl.

$R_f = 0,48$ (Toluol : Ethylacetat 1 : 9)

MS (FAB): $m/z = 485$ ($M + H$)⁺

Beispiel 5

1-[(4S)-4-[(tert. Butoxycarbonyl)amino]-5-cyclohexyl-2-pentenoyl]-L-prolinmethylester



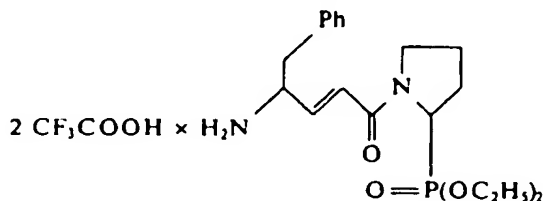
Wie für Beispiel 3 beschrieben erhielt man aus 1,00 g (3,37 mmol) der Verbindung aus Beispiel II und 0,61 g (3,71 mmol) L-Prolinmethylester Hydrochlorid nach Chromatographie des Rohproduktes an 73 g Kieselgel (Dichlormethan : Methanol 95 : 5) 866 mg (63% der Theorie) der Titelverbindung als Schaum.

$R_f = 0,32$ (Dichlormethan : Methanol = 95 : 5)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 409$ ($M + H$)⁺

Beispiel 6

1-[(4S)-4-Amino-5-phenyl-2-pentenoyl]-(2R,S)-2-(pyrrolidiny)phosphonsäurediethylester Trifluoracetat



Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 465 mg (0,96 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 und 104 µl (0,96 mmol) Anisol in 1 ml wasserfreiem Dichlormethan wurde mit 2,0 ml Trifluoressigsäure versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt und man rührte 20 min bei Raumtemperatur nach. Man gab 2 ml Toluol zu und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde mit 2 ml Toluol versetzt und erneut im Vakuum eingengt. Dieser Vorgang wurde noch zweimal wiederholt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhielt man 551 mg (94% der Theorie) der Titelverbindung als Öl.

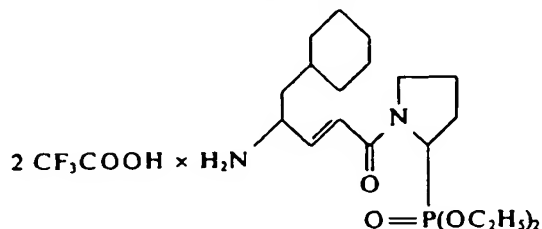
$R_f = 0,31$ (Dichlormethan : Methanol 9 : 1)

MS (FAB): $m/z = 381$ ($M + H$)⁺, 403 ($M + Na$)⁺, 419 ($M + K$)⁺

DE 40 16 994 A1

Beispiel 7

1-[(4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-2-pentenoyl]-(2R,S)-2-(pyrrolidinyl)phosphonsäurediethylester Trifluoracetat



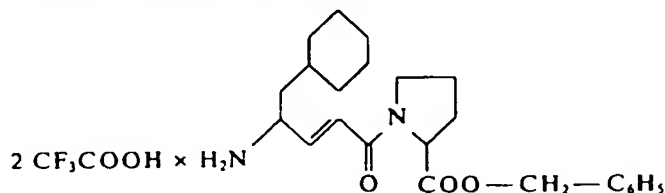
Wie für Beispiel 6 beschrieben erhielt man aus 10,10 g (20,76 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2 in Gegenwart von 6,30 ml Anisol 12,62 g (99% der Theorie) der Titelverbindung als Öl.

$R_f = 0,30$ (Dichlormethan : Methanol 9 : 1)

MS (FAB): $m/z = 387 (M + H)^+$, $409 (M + Na)^+$

Beispiel 8

1-[(4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-2-pentenoyl]-L-prolinbenzylester Trifluoracetat



Wie für Beispiel 6 beschrieben erhielt man aus 927 mg (1,91 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 in Gegenwart von 0,4 ml Anisol und Verreiben des Rohprodukts in Ether, 947 mg (81% der Theorie) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

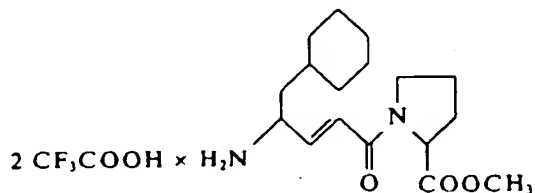
Schmp.: 128°C

$R_f = 0,58$ (Dichlormethan : Methanol 4 : 1)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 385 (M + H)^+$

Beispiel 9

1-[(4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-2-pentanoyl]-2-prolinmethylester Trifluoracetat



Wie für Beispiel 8 beschrieben erhielt man aus 601 mg (1,47 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5 568 mg (72% der Theorie) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

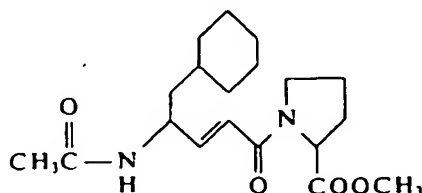
Schmp.: 193°C

$R_f = 0,24$ (Dichlormethan : Methanol 9 : 1)

MS (FAB): $m/z = 309 (M + H)^+$

Beispiel 10

1-[(4S)-4-Acetylamino-5-cyclohexyl-2-pentenoyl]-L-prolinmethylester



DE 40 16 994 A1

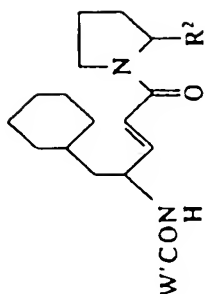
Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 134 mg (0,25 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9 in 1 ml wasserfreiem Dimethylformamid und 110 µl (0,99 mmol) N-Methylmorpholin wurden 29 µl (0,31 mmol) Essigsäureanhydrid getropft. Nach 15 min bei 0°C wurde in ein Gemisch aus 20 ml eiskalter Natriumbicarbonat-Lösung und 10 ml Ethylacetat gegossen und gut durchgerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die Wasserphase mit 10 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösemittels im Vakuum und mehrfachem Auflösen und wieder Einengen mit Toluol und Dichlormethan erhielt man 87 mg (99% der Theorie) der Titelverbindung als farblosen Schaum.

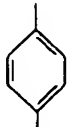

$R_f = 0,44$ (Dichlormethan : Methanol 9 : 1)

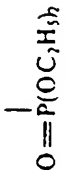


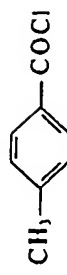

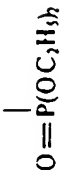
MS (DCI, NH_3): $m/z = 351$ ($M + H$)⁺

Wie für Beispiel 10 beschrieben wurde ausgehend von den Verbindungen aus Beispiel 7 ($R^2 = \text{P}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$), Beispiel 8 ($R^2 = \text{COO}-\text{CH}_2-\text{Ph}$) oder Beispiel 9 ($R^2 = \text{COOCH}_3$) durch Umsetzung mit einem Acylierungsagens ($\text{W}'\text{COX}$) nach Chromatographie an Kieselgel im angegebenen Laufmittelgemisch die folgenden Produkte erhalten (Tabelle 1).

Tabelle I



Beispiel-Nr.	W'	R ²	Ausbeute (%)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺	R _f /Laufmittel- (Verhältnis)	W'COX (Reagenz)
11	CH ₃ (CH ₂) ₁₀	COOCH ₃	94	519	0,36/I (95 : 5)	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COCl
12	CF ₃	COOCH ₃	56	405	0,38/II (1 : 1)	(CF ₃ CO) ₂ O
13	Ph	COOCH ₃	31	413	0,14/II (1 : 1)	PhCOCl
14	CH ₃	COO—CH ₂ —Ph	60	427	0,26/I (95 : 5)	(CH ₃ CO) ₂ O
15	CH ₃ (CH ₂) ₂	COO—CH ₂ —Ph	55	455	0,25/I (95 : 5)	CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl
16	CH ₃ (CH ₂) ₁₀	COO—CH ₂ —Ph	66	595	0,08/II (7 : 3)	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COCl
17	(CH ₃) ₃ C	COO—CH ₂ —Ph	73	469 ^a	0,19/II (6 : 4)	(CH ₃) ₃ CCOCl
18	Ph	COO—CH ₂ —Ph	70	489 ^a	0,10/II (7 : 3)	PhCOCl
19	CH ₃ — 	COO—CH ₂ —Ph	36	503	0,12/II (7 : 3)	CH ₃ —  —COCl
20	CF ₃	COO—CH ₂ —Ph	72	481	0,23/II (7 : 3)	(CF ₃ CO) ₂ O
21	(CH ₃) ₂ CH—CH ₂	COO—CH ₂ —Ph	83	469 ^a	0,17/II (1 : 1)	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ COCl
22	CH ₃	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	66	429	0,43/I (9 : 1)	(CH ₃ CO) ₂ O
23	CH ₃ (CH ₂) ₂	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	67	457	0,24/I (93 : 7)	CH ₃ (CH ₂) ₂ COCl
24	CH ₃ (CH ₂) ₁₀	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	59	597	0,20/I (95 : 5) 0,17/I (95 : 5)	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COCl
25	(CH ₃) ₃ C	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	64	471	0,18/I (95 : 5)	(CH ₃) ₃ CCOCl

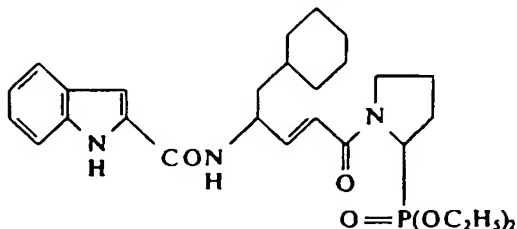
Beispiel-Nr.	W'	R ²	Ausbeute (%)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺	R _f /Laufmittel-Verhältnis	W' COX (Reagenz)
26	Ph		54	491	0,29/1 (93 : 7)	PhCOCl
27			49	505	0,31/1 (95 : 5) 0,29/1 (95 : 5)	
28	CF ₃		76	483	0,26/1 (95 : 5) 0,23/1 (95 : 5)	(CF ₃ CO) ₂ O
29	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		72	471	0,24/1 (93 : 7)	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ COCl

a: MS (DCI, NH₃) m/z (M + H)⁺

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Beispiel 30

1-[(4S)-5-Cyclohexyl-4-(2-indolylcarbonyl)amino]-(2R) und (2S)-2-(pyrrolidinyl)phosphonsäurediethylester



Eine gerührte Lösung von 125 mg (0,77 mmol) Indol-2-carbonsäure in 1,5 ml Dimethylformamid wurde bei 0°C mit 115 mg (0,85 mmol) HOBt und 342 mg (0,80 mmol) CMCT versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt und man rührte 2 h bei Raumtemperatur nach. Danach wurde erneut auf 0°C gekühlt und man tropfte eine Lösung von 430 mg (0,70 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 und 0,31 ml (2,8 mmol) N-Methylmorpholin in 1,5 ml Dimethylformamid und rührte 16 h im auftauenden Eisbad. Danach wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen 25 ml Wasser und 25 ml Ethylacetat verteilt. Die Wasserphase wurde mit 20 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösemittels im Vakuum und Chromatographie des Rückstands an 90 g Kieselgel (Dichlormethan : Methanol 95 : 5) erhielt man 118 mg (29% der Theorie) des unpolaren Diastereomers als Schaum.

$R_f = 0,29$ (Dichlormethan : Methanol 95 : 5)

MS (FAB): $m/z = 530 (M + H)^+$

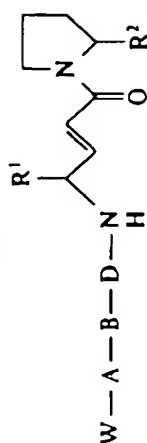
und außerdem 159 mg (43% der Theorie) des polaren Diastereomers als Schaum.

$R_f = 0,24$ (Dichlormethan : Methanol 95 : 5)








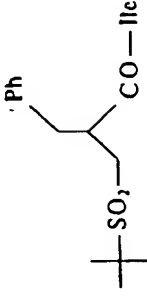

MS (FAB): $m/z = 530 (M + H)^+$

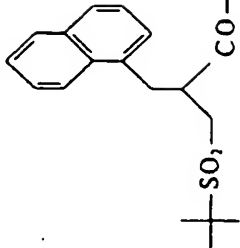


Wie für Beispiel 30 beschrieben erhielt man durch Umsetzung der angegebenen Trifluoracetate mit den entsprechenden Carbonsäuren folgende Produkte der allgemeinen Formel (I) (Tabelle 2):

Tabelle 2



Beispiel-Nr.	W-A-B-D-	R ¹	R ²	Ausbeute (%)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺	R _f /Laufmittel-Verhältnis	Startmaterial aus Beispiel
31		CH ₂ -	COO-CH ₂ -Ph	60	528 ^a	0,35/I (95:5)	8
32		CH ₂ -	COOCH ₃	68	452	0,26/I (95:5)	9
33	BOC-Asn	CH ₂ -	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	66	601	0,14/I (93:7)	7
34	BOC-Asn	CH ₂ -Ph	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	65	595	0,31/I (9:1)	6
35	BOC-Val	CH ₂ -Ph	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	59	580	0,10/I (95:5)	6
36	BOC-Ile	CH ₂ -Ph	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	73	594	0,12/I (95:5)	6
37	BOC-Phe-Asn	CH ₂ -Ph	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	51	742	0,36/I (9:1)	52
38	Boc-Phe-Ile	CH ₂ -Ph	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	72	741	0,10/I (95:5)	53
39	BOC-Val	CH ₂ -Ph	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	29	574	0,21/I (7:3)	60
40	BOC-Asn	CH ₂ -Ph	CONH-	54	607	0,30/IV	57

Beispiel-Nr.	W - A - B - D -	R'	R ²	Ausbeute (%)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺	R _f /Laufmittel-Verhältnis	Startmaterial aus Beispiel
41	BOC—Phe—Asn	CH ₂ —Ph	CON—(CH ₂) ₂ H	77	754	0,32/IV	58
42	BOC—Phe—His	CH ₂ —Ph	CON—(CH ₂) ₂ H	61	777	0,41/IV	57
43	BOC—Ser—Phe—Asn	CH ₂ — 	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	31	835	0,24/I (9:1)	56
44	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO—Phe—Asn	CH ₂ — 	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	35	864 (M + Li) ⁺	0,22/I (91:9)	55
45	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO—Val—Asn	CH ₂ — 	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	36	832 (M + Na) ⁺	0,30/I (9:1)	55
46	Boc—Phe—Val	CH ₂ — 	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	38	733	0,18/I (95:5) 0,15/I (95:5)	6
47	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO—Val—Phe—Val	CH ₂ — 	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	57	942	0,33/I (93:7)	6
48	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO—Phe	CH ₂ — 	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	62	745	0,06/I (93:7)	6
49	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO—Val	CH ₂ — 	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	54	796	0,13/I (95:5)	6
50		CH ₂ — 	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	42	765	0,20/I (95:5)	53

Beispiel-Nr.	W-A-B-D-	R ¹	R ²	Ausbeute (%)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺	R _f /Laufmittel-Verhältnis	Startmaterial aus Beispiel
51				36	815	0,23/1 (93 : 7)	53
a: MS (DCI, NH ₃): m/z = M + H) ⁺							

DE 40 16 994 A1

Wie für Beispiel 6 beschrieben erhielt man durch Behandeln der entsprechenden tert. Butoxycarbonyl-geschützten Verbindungen mit Trifluoressigsäure und Behandeln mit Ether folgende Produkte als Trifluoracetate (Tabelle 3).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

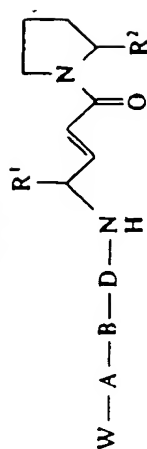
50

55

60

65

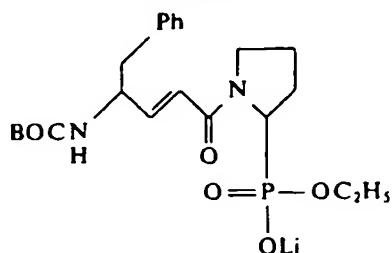
Tabelle 3



Beispiel-Nr.	W-A-B-D-	R ¹	R ²	Ausbeute (%)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺	R _f /Laufmittel-Verhältnis	Startmaterial aus Beispiel
52	H-Asn	CH ₂ -Ph	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	68	495	0,10/I (9 : 1)	34
53	H-Ile	CH ₂ -Ph	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	58	494	0,19/I (9 : 1)	36
54	H-Phe-Asn	CH ₂ -Ph	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	85	642	0,11/I (9 : 1)	41
55	H-Asn	CH ₂ -	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	95	501	0,36/I (4 : 1)	33
56	H-Ser-Phe-Asn	CH ₂ -	O=P(OC ₂ H ₅) ₂	67	735	0,23/I (4 : 1)	43
57	H-	CH ₂ -Ph	CON-(CH ₂) ₂ -	82	393	0,27/IV	2
58	H-Asn	CH ₂ -Ph	CON-(CH ₂) ₂ -	78	507	0,12/IV	40

Beispiel 59

1-[(4S)-4-[(tert.
Butoxycarbonyl)amino]-5-phenyl-2-pentenoyl]-(2R,S)-2-(pyrrolidinyl)phosphonsäuremonoethylester
Lithiumsalz



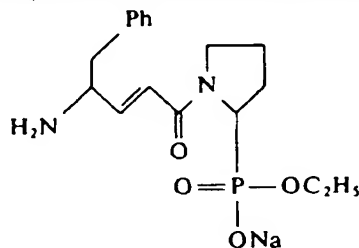
Eine gerührte Lösung von 78 mg (0,16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 in 2 ml wasserfreiem Acetonitril wurde mit 74 mg (0,36 mmol) wasserfreiem Lithiumiodid und 30 µl (0,36 mmol) Pyridin versetzt und 2,5 h unter Rückfluß erhitzt. Danach ließ man abkühlen, versetzte mit 5 ml Toluol und engte im Vakuum zur Trockene ein. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt, bevor das Rohprodukt an 1,2 g Kieselgel (Dichlormethan : Methanol 4 : 1) filtriert wurde. Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingeeengt, in 1 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von wäßriger 1 N LiOH-Lösung wurde pH 7,5 eingestellt. Chromatographie dieser wäßrigen Lösung an einer Merck-Lobar LiChroprep RP-8 Fertigsäule, Größe A (Wasser mit steigendem Acetonitrilanteil) und Gefriertrocknen der Produktfraktionen ergab 24 mg (32% der Theorie) der Titelverbindung als farbloses Lyophilisat.

$R_f = 0,24$ (Dichlormethan : Methanol 4 : 1)

MS (FAB): $m/z = 459 (M + H)^+$, $465 (M + Li)^+$

Beispiel 60

1-[(4S)-4-Amino-5-phenyl-2-pentenoyl]-(2R,S)-2-(pyrrolidinyl)phosphonsäuremonoethylester Natriumsalz



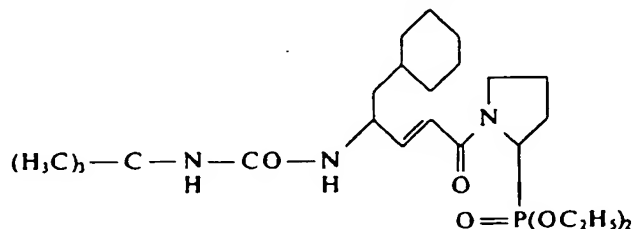
Zu einer auf 0°C gekühlten, gerührten Lösung von 961 mg (2,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 in 4 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden langsam 0,60 ml (4,4 mmol – 2,2 Äquivalente) Trimethylsilylacetat getropft. Man rührte 1,5 h bei 0°C und engte schonend im Vakuum ein. Der Rückstand wurde zwischen 20 ml Ethylacetat und 20 ml Wasser verteilt. Die kalte Wasserphase wurde mit 1 N NaOH auf pH 8 gestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt und verworfen. Die Wasserphase wurde im Vakuum auf ein Volumen von 5 ml eingeeengt und an einer Merck-Lobar LiChroprep RP-8 Fertigsäule, Größe B, chromatographiert (Wasser mit steigendem Acetonitrilanteil). Nach Gefriertrocknen der Produktfraktionen erhielt man 355 mg (51% der Theorie) der Titelverbindung als Lyophilisat.

$R_f = 0,18$ (Dichlormethan : Methanol 4 : 1)

MS (FAB): $m/z = 375 (M + H)^+$

Beispiel 61

1-[(4S)-4-[(tert.
Butylaminocarbonyl)amino]-5-cyclohexyl-2-pentenoyl]-(2R,S)-2-(pyrrolidinyl)-phosphonsäurediethylester



DE 40 16 994 A1

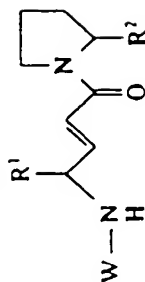
Zu einer gerührten Lösung von 330 mg (0,54 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 und 150 μ l (1,07 mmol) Triethylamin in 3 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden 70 μ l (0,59 mmol) tert. Butylisocyanat getropft. Nach 30 min bei Raumtemperatur wurde im Vakuum eingeeengt. Nach Chromatographie des Rückstandes an 41 g Kieselgel (Dichlormethan : Methanol 93 : 7) erhielt man 144 mg (55% der Theorie) der Titelverbindung als farblosen Hartschaum.

$R_f = 0,36, 0,34$ (Dichlormethan : Methanol 93 : 7)

MS (FAB): $m/z = 486 (M + H)^+$, $508 (M + Na)^+$

Wie für Beispiel 61 beschrieben erhielt man durch Umsetzung der Verbindung aus Beispiel 7 mit verschiedenen Isocyanaten folgende Produkte (Tabelle 4):

Tabelle 4

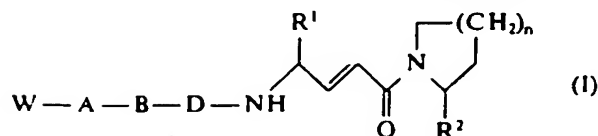


Beispiel-Nr	W	R ¹	R ²	Ausbeute (%)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺	R _f /Laufmittel- (Verhältnis)
62		CH ₂ -		65	512	0,36/1 (92 : 8)
63	n-CH ₃ (CH ₂) ₁₁ NHCO	CH ₂ -		77	598	0,23/1 (95 : 5)
64		CH ₂ -		71	540	0,22/1 (95 : 5)
65		CH ₂ -		44	556	0,12/1 (95 : 5)
66	H ₂ NCO ^a	CH ₂ -		29	430	0,24/1 (95 : 5)
67	n-C ₃ H ₇ NHCO	CH ₂ -		69	472	0,18/1 (95 : 5)

a = mit Chlorsulfonylisocyanat

Patentansprüche

1. Pyrrolidin und Piperidin-substituierte Pseudopeptide der allgemeinen Formel (I)



in welcher

W — für Wasserstoff oder für eine typische Aminoschutzgruppe steht, oder
 — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder
 — für eine Gruppe der Formel R^3-CO- ; R^5R^4N-CO- oder R^6-SO_2- steht,

worin

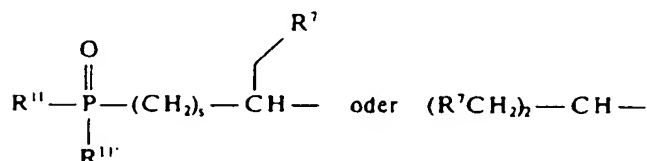
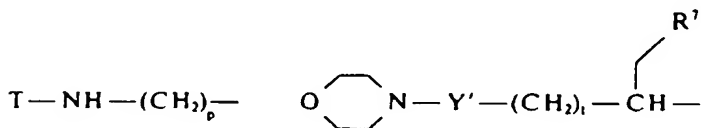
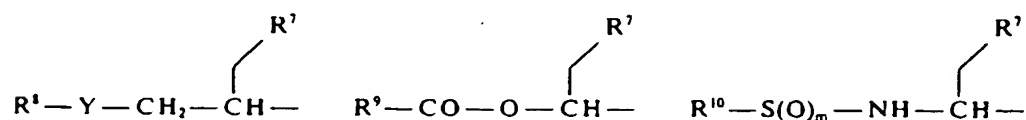
R^3 — Wasserstoff, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Pyridyl substituiert sind, oder

— Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

— Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

— Indolyl, Pyridyl, Morpholino oder Piperazinyl bedeutet, oder

— einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

R^7 — Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

R^8 , R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 17 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, welches seinerseits durch Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

m — eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

T — Morpholino oder Cyclohexyl bedeutet,

p — eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

Y und Y' gleich oder verschieden sind und die CO- oder SO₂-Gruppe bedeuten,

t — eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{11} und $R^{11'}$ gleich oder verschieden sind und Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

s — eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und

— Wasserstoff oder

— Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Halogen substituiert ist, oder

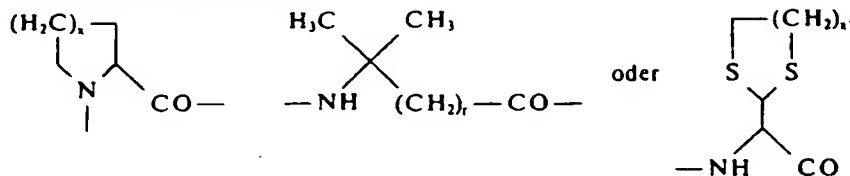
— Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

— geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Pyridyl substituiert ist,

zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

A, B für eine direkte Bindung oder

— für einen Rest der Formel

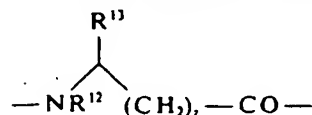


stehen,
worin

x und x' gleich oder verschieden sind und die Zahl 1 oder 2 bedeuten
und

r — die Zahl 0 oder 1 bedeutet,
oder

— für eine Gruppe der Formel



stehen,
worin

z — die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{12} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{13} Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Wasserstoff bedeutet, oder

— geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel $—NR^{14}R^{15}$ oder $R^{16}—OC—$ substituiert ist,

worin

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten

und

R^{16} Hydroxy, Benzyloxy, Alkoxy mit bis zu

6 Kohlenstoffatomen oder die oben aufgeführte Gruppe $—NR^{14}R^{15}$ bedeutet,

oder das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen, Nitro, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch die Gruppe $—NR^{14}R^{15}$ substituiert ist,

worin

R^{14} und R^{15} die oben angegebene Bedeutung haben,

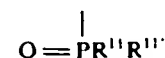
oder das gegebenenfalls durch einen 5- oder 6-gliedrigen stickstoffhaltigen Heterocyclus oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden $—NH—$ Funktionen gegebenenfalls durch Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,

R^1 — für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht,

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Halogen, Nitro, Hydroxy, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

n — für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^2 — für einen Rest der Formel



$—CO—R^{17}$ oder $—CO—NR^4R^5$ steht,

worin

R^4 , R^5 , R^{11} und $R^{11'}$ die oben angegebene Bedeutung haben,

R^{17} — geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist und deren physiologisch unbedenklichen Salze.

2. Gemäß Anspruch 1 Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

W — für Wasserstoff, tert. Butyloxycarbonyl (BOC), 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc) oder Benzyloxycarbonyl (Z) steht, oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, oder

— für eine Gruppe der Formel $R^3—CO—$ oder $R^5R^4N—CO—$ steht,

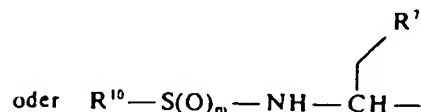
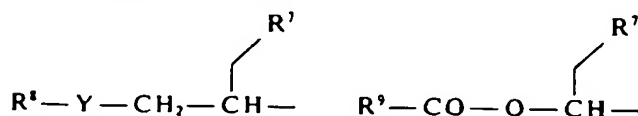
worin

R^3 — Wasserstoff, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 16 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl substituiert sind, oder

— Phenyl oder Naphthyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

— Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Indolyl, Pyridyl, Morpholino oder Piperazinyl bedeutet, oder

— einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

Y — die CO - oder SO_2 -Gruppe bedeutet,

R^7 — Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

R^8 , R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen, Toly, Phenyl oder Naphthyl bedeuten,

m — eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und

— Wasserstoff oder

— Phenyl oder Naphthyl bedeuten, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor oder Chlor substituiert ist,

— Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder

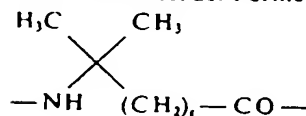
— geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 16 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Pyridyl substituiert ist,

A , B und D gleich oder verschieden sind und

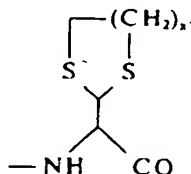
— für eine direkte Bindung oder

— für Prolin stehen, oder

— für einen Rest der Formel



oder



stehen,

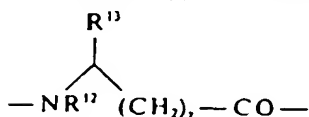
worin

r die Zahl 0 oder 1 bedeutet

und

x' die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

— für eine Gruppe der Formel



stehen,

worin

z — die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{12} — Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{13} — Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet,

— oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder H_2N-CO- substituiert sein kann,

oder durch Cyclohexyl, Naphthyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Hydroxy, Nitro oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

oder durch Indolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Triazolyl oder Pyrazolyl substituiert ist, wobei die entsprechenden

—NH-Funktionen gegebenenfalls durch Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Amino-

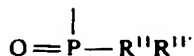
schutzgruppe geschützt sind,

R^1 — für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Hydroxy oder Amino substituiert ist,

n — für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^2 — für einen Rest der Formel



—CO— R^{17} oder —CO—NR⁴R⁵ steht,

worin

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung haben,

R^{II} und R^{III} gleich oder verschieden sind und Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^{17} — geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist und deren physiologisch unbedenklichen Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1 in welcher

W — für Wasserstoff, tert. Butyloxycarbonyl (BOC) oder Benzyloxycarbonyl (Z) steht, oder

— für Allyl oder Benzyl steht,

— für eine Gruppe der Formel R^3 —CO— oder R^5R^4N —CO— steht,

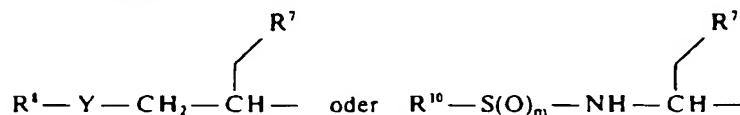
worin

R^3 — Wasserstoff, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl substituiert sind, oder

— Phenyl oder Naphthyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

— Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Indolyl, Pyridyl, Morpholino oder Piperazinyl bedeutet, oder

— einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

Y — die CO- oder SO₂-Gruppe bedeutet,

R^7 — Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

R^8 , R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, Tölyl, Phenyl oder Naphthyl bedeuten,

m — eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und

— Wasserstoff oder

— Phenyl oder Naphthyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Methyl, Fluor oder Chlor substituiert ist,

— Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder

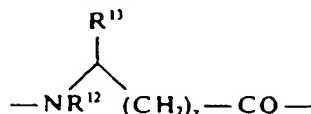
— geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Pyridyl substituiert ist,

A, B und D gleich oder verschieden sind und

— für eine direkte Bindung stehen, oder

— für Prolin stehen, oder

— für eine Gruppe der Formel



stehen,

worin

z — die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{12} — Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

R^{13} — Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet,

— oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder H₂N—CO— substituiert ist,

oder durch Cyclohexyl, Naphthyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor oder Alkoxy

mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder
 durch Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl oder Pyrazolyl substituiert ist, wobei die NH-Funktion gegebenenfalls
 durch Methyl, Benzyloxymethylen oder t-Butyloxycarbonyl (Boc) geschützt sind,

R^1 — für Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
 — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls
 durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy
 substituiert sein kann,

n — für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^2 — für einen Rest der Formel



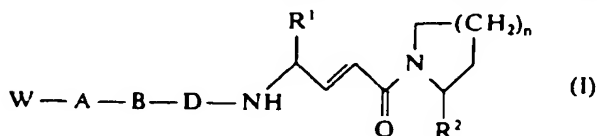
—CO— R^{17} oder —CO—NR⁴R⁵ steht,
 worin

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung haben,

R^{11} und $R^{11'}$ gleich oder verschieden sind und Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis
 zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^{17} — geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das
 gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist
 und deren physiologisch unbedenklichen Salze.

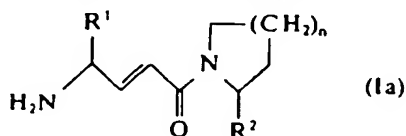
4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

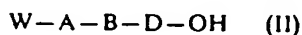
W, A, B, D, R^1 , R^2 und n die oben angegebene Bedeutung haben,
 gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

R^1 , R^2 und n die oben angegebene Bedeutung haben,
 über die entsprechenden Salze, vorzugsweise über die Trifluoracetate,
 entweder mit Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

W, A, B und D die oben angegebene Bedeutung haben,
 unter Aktivierung der Carbonsäure,
 oder mit Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) oder (IV)



in welcher

W die oben angegebene Bedeutung hat

X für Halogen, vorzugsweise für Chlor steht,

und

W'' für die Gruppe CF_3CO oder CH_3CO steht,

nach den in der Peptidchemie üblichen Bedingungen, in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Hilfsstoffes kondensiert,

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formeln (V) oder (VI)

